INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°44

BUSCA REALIZADA EM 3 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS

Não houve atualização na base *ClinicalTrials.gov*. A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ FRANÇA E POLÔNIA

Revisão sistemática rápida conduzida para identificar estudos clínicos de cloroquina (CQ) ou hidroxicloroquina (HCQ) para o tratamento de COVID-19. Foi realizada busca no Medline, Embase, China National Knowledge Infrastructure, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, Clinical Trial Register chinês e o Google Scholar. Um total de 10 estudos clínicos foram identificados, incluindo 3 ensaios clínicos randomizados (Tang [*n* = 150], Chen [*n* = 62], Chen [*n* = 30]), 1 estudo comparativo não randomizado (Mahevas [*n* = 181]), 5 estudos de braço único (Gautret [*n* = 36], Gautret [*n* = 80], Jiang [*n* = 120], Raoult [*n* = 1061], Molina [*n* = 11]) e 1 análise interina (Gao [*n* = 100]). Com respeito aos ECRs, o estudo de Tang foi negativo, mas neste estudo os pacientes podiam usar quaisquer terapias concomitantes, levando ao uso de terapias antivirais nos dois braços. O ECR de Chen com 62 pacientes foi positivo, mostrando um benefício da HCQ para todos os desfechos clínicos e pneumonia. O estudo não deu uma disposição clara de pacientes não incluídos, o que seria importante para entender quantos foram excluídos por contra-indicação. A limitação desse estudo foi a curta duração do prazo do acompanhamento dos pacientes (6 dias). O terceiro ECR, Chen de 30 pacientes, testou a HCQ em comparação com o tratamento padrão (todas as terapias antivirais). Isso limita significativamente a interpretação dos resultados e dificulta o uso na tomada de decisão. No que se refere ao estudo comparativo não randomizado, Mahevas *et al.* (*n* = 181), que avaliou o uso da HCQ com azitromicina, não ficou claro como os pacientes foram selecionados. Embora as diferenças não tenham sido significativas, houve tendência numérica a favor da HCQ. Foram publicados 5 estudos de braço único. Um estudo está disponível apenas como resumo. Um estudo (11 pacientes) teve resultados negativos, e os outros 4 (com 1061, 120, 80 e 36 pacientes) mostraram benefícios da HCQ ou da combinação de HCQ + azitromicina. No entanto, a falta de comparação dificulta a interpretação. A análise interina de Gao *et al.* relatou os resultados narrativos de 15 ensaios clínicos, com redução da carga viral, controle da pneumonia e diminuição do curso da doença entre os pacientes que receberam tratamento ativo (HCQ ou CQ). Ainda não há evidências sólidas que apoiem a eficácia e a segurança da HCQ e CQ para a COVID-19 com ou sem azitromicina, o que enfatiza a importância de ECRs robustos para abordar as incertezas da evidência.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 10 de 16 critérios foram atendidos, e 3 não foram aplicáveis devido a falta de meta-análise. São limitações da revisão a falta de protocolo a priori, não prover a lista de estudos excluídos com motivos para exclusão e não reportar as fontes de financiamento dos estudos individuais. No entanto, o estudo se destaca por providenciar recomendações de boas práticas para condução de ensaios clínicos com CQ e HCQ.

HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, REMDESIVIR, FAVIPIRAVIR, MEPALUZAMAB E TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ EUA

Nesta revisão sistemática, os autores procuraram identificar possíveis tratamentos para a COVID-19, com potencial de estarem disponíveis até o final do ano de 2020. Para isso, revisaram informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL

publicadas nas bases de dados da Reagan-Udall Foundation, PUBMED, MedRxiv, e no site de buscas Google, a fim de identificar referências científicas atualizadas sobre esses possíveis tratamentos. Também foram pesquisados todos os ensaios investigacionais envolvendo tratamentos para a COVID-19, em bases de registros de ensaios clínicos, como covid-trials.org, clinicaltrials.gov e WHO-ICTRP. Foram selecionados apenas ensaios clínicos finalizados ou em fase de recrutamento de pacientes (os autores justificaram que o cronograma para se chegar a um tratamento até o final do ano exigiria a conclusão do estudo nos próximos 6 meses). Foram excluídos os estudos observacionais, ensaios não randomizados, ou sem grupo controle, além de ensaios com amostra menor que 100 pacientes, a fim de garantir maior probabilidade de incluir estudos com poder estatístico suficiente para estabelecer superioridade da intervenção sobre os controles. Foram encontradas 19 publicações relatando resultados clínicos sobre 6 classes de fármacos: 9 relacionadas à hidroxicloroquina (HCQ), 3 sobre lopinavir/ritonavir (LPV/R) (uma das quais, combinada com interferon beta-1), 3 sobre remdesivir, 2 sobre favipiravir, 1 sobre mepaluzamab e 1 sobre tocilizumabe. Dez (10/19) publicações eram sobre ensaios clínicos randomizados (apenas 1 abordou o tratamento ambulatorial, e 9 com pacientes hospitalizados). Em relação aos ensaios clínicos registrados, 409 estudos foram identificados. Dentre esses, 46 eram sobre HCQ, 11 sobre LPV/R e 8 sobre interferons. Dezoito (18) ensaios sobre agentes antivirais, 24 sobre moduladores imunológicos, 9 sobre vacinas e 62 sobre outros agentes. 44 ensaios esperam concluir as inclusões de pacientes até o final do segundo trimestre de 2020. Desses, apenas 9 foram realizados com pacientes ambulatoriais. Alguns testes de vacinas esperam concluir a fase clínica 3 até o final do terceiro trimestre deste ano, mas provavelmente, será necessário um acompanhamento prolongado. Ressaltam que a OMS lançou o megatrial Solidarity, realizado em mais de 100 países, onde são comparados ativamente a HCQ, o LPV/R (sozinho e em combinação com o interferon beta-1) e o remdesivir, e informam que esse estudo está programado para concluir as inclusões de participantes no primeiro trimestre de 2021. Destacam que vários tratamentos para pacientes com COVID-19 grave já receberam autorização para utilização em emergência. No entanto, argumentam que a doença é propagada principalmente por indivíduos em ambulatório, e que há apenas alguns ECR com essa população. Por fim, os autores alertam que será necessário que as autoridades de saúde pública tomem decisões difíceis, devido à limitação de dados, e que as escolhas serão ainda mais difíceis ao lidar com a possível liberação precoce de vacinas.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 04/16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicáveis, pois não houve meta-análise. Não foi informado se a pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão incluíram os componentes PICO (população, intervenção, comparador, desfechos). Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. As informações sobre o uso de uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica foram parcialmente fornecidas. Não há informação sobre a seleção e extração dos estudos ter sido feita em duplicata. Não foi apresentada uma lista de estudos excluídos, nem justificativas para tais exclusões. Não há menção de avaliação dos riscos de viés, nem das fontes de financiamento para os estudos incluídos. Os autores não relataram potenciais fontes de conflito de interesses, incluindo a possibilidade de financiamento para realização da revisão.

LOPINAVIR, RITONAVIR, CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, INTERFERON, RIBAVIRINA, REMDESIVIR, ARBIDOL

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE \ CHINA

Esta revisão foi realizada para identificar a eficácia e segurança das opções terapêuticas atuais para a síndrome respiratória aguda grave (SARS), síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e da COVID-19, na tentativa de identificar terapias promissoras para tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2. A busca foi realizada nas bases PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, China Science and Technology Journal Database e WANFANG DATA para ensaios clínicos randomizados (ECR), coorte prospectiva e estudos de coorte retrospectivos que avaliaram terapias para SARS, MERS e COVID-19. A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois autores. Os desfechos primários foram mortalidade, erradicação do vírus e melhora clínica, e desfechos secundários foram a melhora dos sintomas e dos achados de radiografia de tórax, incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), utilização de ventilação mecânica e eventos adversos (EAs). Dezoito artigos (5 ensaios clínicos randomizados, 2 estudos de coorte prospectivos e 11 estudos de coorte retrospectivos) envolvendo 4.941 pacientes foram incluídos. Comparadas com o controle, as intervenções adotadas nos estudos reduziram significativamente a mortalidade (RR 0,65, IC 95% 0,44 – 0,96; I2 = 81,3%), melhoram notavelmente o quadro clínico dos pacientes (RR 1,52, IC 95% 1,05 – 2,19) e os achados radiográficos (RR 1,62, IC 95% 1,11 – 2,36, I 2 = 11,0%). Não há um efeito claro na erradicação do vírus, incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), intubação e EAs. Na análise de subgrupos, a combinação de ribavirina e corticosteroides diminuiu significativamente a mortalidade (RR 0,43, IC 95% 0,27 – 0,68). A combinação lopinavir/ritonavir mostrou depuração viral superior e melhora nos achados radiográficos com redução na taxa SDRA. Da mesma forma, a hidroxicloroquina melhorou achados radiográficos. Sobre a segurança, a ribavirina pode induzir mais bradicardia, anemia e aumento das transaminases. Enquanto isso, a hidroxicloroquina pode aumentar a taxa de EAs, especialmente diarreia. Na avaliação geral, a qualidade das evidências, na maioria dos resultados, foi muito baixa. Considerando isto, não foi possível chegar a uma conclusão clara para a recomendação de possíveis terapias para a COVID-19. No entanto, os resultados podem ajudar os médicos a compreender de maneira abrangente as vantagens e desvantagens de cada medicamento.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 15/16 critérios foram atendidos. Não foram relatadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos. Embora os autores não tenham conseguido chegar a uma conclusão clara para a recomendação de possíveis terapias para o COVID-19 devido à baixa qualidade das evidências e a ampla heterogeneidade de intervenções e indicações, o estudo foi bem conduzido e resultados podem ajudar a compreender as vantagens e desvantagens de cada terapia.

CORTICOSTEROIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo de coorte, 119 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) foram divididos em dois grupos: pacientes com COVID-19 comprovada ou altamente suspeitos (n = 29) e pacientes sem COVID-19 (n = 90). Dados demográficos, clínicos e os tratamentos foram comparados entre os dois grupos. A distribuição de idade, sexo, raça/etnia, tabagismo, tipo de DII, localização da doença ou manifestações extra intestinais foram semelhantes entre os pacientes com DII com ou sem COVID-19. Diarreia (19,3% *vs.* 11,1%, p < 0,001) e dor abdominal (12,6% *vs.* 8,9%, p = 0,03) foram significativamente mais frequentes em pacientes com DII com COVID-19 do que sem COVID-19. Uma proporção maior de pacientes com DII com COVID-19 apresentaram atividade clínica da colite ulcerativa (92,9% *vs.* 62,5%, p = 0,035), doença de Crohn ativa (92,3% *vs.* 45,7%, p = 0,004), atividade endoscópica da colite ulcerativa (85,7% *vs.* 48,4%, p = 0,018) e níveis basais elevados de biomarcadores (proteína C reativa > 0,9 mg/dL, p = 0,01; calprotectina fecal > 50 µg/mg, p = 0,002), em comparação com os pacientes sem COVID-19. O uso proporcional de corticosteroide foi maior entre os pacientes com COVID-19 (p = 0,04), mas nenhuma foi observada com base nos tratamentos imunomoduladores ou de aminossalicilato. Os autores concluem que pacientes com DII e que fazem uso de medicamentos para tratar essas inflamações não apresentam resultados graves de COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Fatores de confusão não foram relatados no estudo. Além disso, o tempo de acompanhamento da terapia não foi relatado. Os autores concluem que pacientes com DII ou que fazem medicamentos para tratar esta doença estariam livres da COVID-19 grave, porém eles não apresentam no estudo um acompanhamento desses pacientes e seus desfechos para COVID-19 após os tratamentos.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Pacientes internados por COVID-19 foram recrutados segundo os critérios de elegibilidade, que incluíram diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR, hiperinflamação e comprometimento respiratório grave. Todos os pacientes receberam o mesmo tratamento de base (hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, ceftriaxona, azitromicina e enoxaparina). Devido à escassez de tocilizumabe na Itália, apenas pacientes internados entre 13 e 19 de março de 2020 foram tratados com essa intervenção. Os pacientes internados antes ou depois desta data, e que preencheram os critérios de inclusão, foram utilizados como grupo de comparação. Um total de 65 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 32 tratados com tocilizumabe, e 33 com o padrão institucional. No dia 28, 5 (16%) pacientes no grupo tocilizumabe morreram, em comparação com 11 (33%) pacientes no grupo padrão (p = 0,150). O tempo médio para óbito foi de 5 (IQR: 4 – 6) dias após a primeira infusão de tocilizumabe. Vinte (63%) pacientes no grupo tocilizumabe, em comparação com 16 (49%) pacientes no grupo padrão, receberam alta hospitalar (p = 0,32), com um tempo médio semelhante [13,5 (IQR: 10 – 16,7) versus 14 (IQR: 12 –

15,5) dias, respectivamente (p = 0,99)]. Foi alcançada melhora clínica em 22 (69%) pacientes do grupo tocilizumabe e em 20 pacientes (61%) do grupo de tratamento padrão, p = 0,61. Eventos adversos graves foram registrados em 8 (25%) pacientes do grupo tocilizumabe e em 9 (27%) pacientes do grupo de tratamento padrão. A taxa de infecção foi menor nos pacientes tratados com uma dose única (9%), em comparação aos pacientes tratados com duas doses de tocilizumabe (33%), p = 0,06. Na análise multivariada, pacientes com idade < 75 anos tiveram uma sobrevida mais alta (HR = 1,46, IC 95%: 1,03 – 2,08, p = 0,03), enquanto os pacientes com uma proporção inicial de PaO_2:FiO_2 ≥ 100 apresentaram uma incidência ligeiramente maior de melhora clínica no dia 28 (HR = 1,01, IC 95%: 1,00 – 1,02, p = 0,006). Os autores concluem que não houve melhorias claras nos pacientes que receberam tocilizumabe em comparação ao tratamento padrão. Eventos adversos infecciosos requerem monitoramento cuidadoso para avaliar riscos a longo prazo. Resultados de estudos randomizados, controlados por placebo e ainda em andamento, são aguardados para estabelecer se a terapia com tocilizumabe pode ser usada com segurança e eficácia no tratamento da COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Não houve perda de seguimento, e, portanto, estratégias para lidar com dados faltantes não foram empregadas, nem citadas. Trata-se de um estudo bem conduzido do ponto de vista metodológico.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE \ *ESTADOS UNIDOS*

Esta coorte foi realizada com 91 pacientes, com mediana de idade de 62,7 ± 15,1 anos sendo 44% mulheres. Prolongamento excessivo do intervalo QTc ocorreu em 23% dos pacientes que receberam hidroxicloroquina (HCQ)/azitromicina (AZ), aumentando de 437 ± 37 a 504 ± 41 ms. Em 14% da coorte, o intervalo QTc excedeu 500 ms. Pacientes com prolongamento excessivo eram geralmente mais velhos (idade 70,0 ± 15,1 *vs.* 60,5 ± 14,5, p = 0,016), com mais casos de hipertensão (58% *vs.* 40%, p = 0,045), insuficiência renal (52% *vs.* 20%, p = 0,006), doença arterial coronariana (33% *vs.* 8%, p = 0,01) e doença cerebrovascular (24% *vs.* 3%, p = 0,01). Além disso, eles pareceram desenvolver maior gravidade da doença, com 10 dos 21 (48%) pacientes necessitando de ventilação comparada a 15 de 70 (21%) sem prolongamento significativo do intervalo QT (p = 0,03). O fármaco propofol, conhecido por prolongar o intervalo QTc, foi administrado em 42% dos pacientes da coorte. Dentre os pacientes que tiveram prolongamento do intervalo QTc, 67% fizeram uso. Nos pacientes que apresentaram intervalos normais de Qtc, 34% foram tratados com propofol (p = 0,01). Os autores concluem que o risco de prolongamento do intervalo QTc por HCQ e AZ está associado a comorbidades dos pacientes, idade avançada e uso concomitante de outras terapias que também provocam prolongamento do QTc.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não relatam fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. O tamanho amostral do estudo, principalmente dos pacientes que apresentaram prolongamento do intervalo QTc, é uma limitação que deve ser considerada.

LEFLUNOMIDA

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, controlado, aberto, para avaliar a segurança e eficácia de leflunomida para tratamento de COVID-19 refratária em 27 adultos hospitalizados uma unidade hospitalar na China, com pneumonia confirmada radiologicamente e com SARS-CoV-2 positivo por mais de 28 dias. Os pacientes foram alocados para o grupo de tratamento padrão (GRP1) ou para o grupo leflunomida (GRP2), conforme escolha dos mesmos. O tratamento de suporte (oxigênio e outros cuidados) foi fornecido a todos os pacientes. Terapia concomitante com hidroxicloroquina, interferon-?, medicamentos contra vírus da imunodeficiência humana (lopinavir/ritonavir) ou medicamentos anti-influenza (arbidol, oseltamivir) foi permitida. A leflunomida foi administrada com dose de 30 mg/dia a pacientes com menos de 64 anos e 20 mg/dia em pacientes com idade ? 65 anos. A primeira fase de tratamento foi de 14 dias. Aqueles que continuaram positivos (RT-PCR) para SARS-CoV-2 no dia 14 receberam leflunomida por mais 14 dias (segunda fase). Foi permitida a troca de grupo 1 para 2 para os pacientes que permaneceram positivos no dia 14. Como resultados, a taxa de depuração viral de 14 dias foi de 73,3% (11/15) para GRP 2 versus 8,3% (1/12) para GRP 1 (p = 0,001), enquanto a taxa de depuração viral de 30 dias foi de 100% (15/15) para GRP 2 versus 66,7% (8/12) pacientes para GRP 1. A mediana de internação foi de 11 dias (IQR 7-19) para GRP 2 versus 24 dias para GRP 1 (p = 0,001). Foram observados EAs em 73,3% (11/15) dos pacientes do grupo 2 e 83,3% (10/12) do grupo 1. Os eventos adversos decorrentes dos tratamentos propostos foram observados em 40% (6/15) dos pacientes do grupo 2 e 25% (3/12) do grupo 1. Os mais frequentes foram hiperlipidemia (20%), leucopenia (20%) e neutropenia (13,3%) no GRP 2 e hiperlipidemia (16,7%) e hipoalbuminemia (8,3%) no GRP 1. Não foram relatados eventos adversos graves ou óbito. Apesar das limitações, os autores concluem que a leflunomida tem um perfil de segurança aceitável e é eficaz para melhorar a depuração de SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 refratária. Isto posto, destaca-se a necessidade de realização de estudos clínicos randomizados com leflunomida para tratamento da infecção por SARS-CoV-2.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo tem alto risco de viés, conforme os seguintes critérios: 1) Geração da sequência aleatória: não foi realizada (alto risco de viés). 2) Ocultação de alocação: o estudo é aberto e o próprio paciente escolheu o grupo de tratamento (alto risco de viés). 3) Cegamento de participantes e profissionais: o estudo foi aberto (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não há menção sobre cegamento de avaliadores de desfechos (risco de viés incerto). 5) Desfechos incompletos: não há informação sobre perda de dados dos desfechos (risco de viés incerto). 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram relatados no estudo (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: o estudo apresenta outras fontes de viés, pois o tamanho da amostra é pequeno, foi realizado em um único centro na China, e principalmente, o protocolo permitiu o uso de várias terapias que ainda são experimentais para COVID-19, tornado impossível associar os resultados positivos à leflunomida (alto risco de viés).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

TOCILIZUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *FRANÇA*

Nesta série de casos, os autores avaliaram dez pacientes diagnosticados com COVID-19 e tratados com tocilizumabe (TCZ). A dose administrada foi de 8mg/kg. Todos os pacientes receberam concomitantemente hidroxicloroquina e três precisaram também de hidrocortisona. A mediana de idade dos pacientes foi de 66 anos. Sete dos dez pacientes apresentavam pelo menos uma comorbidade cardiovascular. Os valores medianos dos parâmetros inflamatórios antes da aplicação de TCZ foram: PCR = 246 mg/L; fibrinogênio = 10 g/L; dímeros-D = 1.354 ng/mL e ferritina = 2.751ng/mL. No terceiro dia após administração do TCZ, a PCR e fibrinogênio diminuíram 83% (43mg/L) e 40% (6g/L), respectivamente. A mediana de permanência na UTI foi de 11 dias. No décimo quarto dia, um paciente ainda precisava de ventilação invasiva. No quarto dia, um paciente foi à óbito (embolia pulmonar). Dois pacientes que receberam hidrocortisona apresentaram complicações infecciosas: uma aspergilose e outra pneumonia bacteriana associada ao ventilador. Nenhuma reação adversa atribuída ao TCZ foi relatada. Segundo os autores, esta série de casos confirma a segurança do uso de tocilizumabe no tratamento da COVID-19 no contexto de UTI.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 8/10 critérios foram contemplados. Como houve tratamento concomitante de TCZ e hidroxicloroquina em todos os pacientes avaliados,é difícil precisar o real impacto do TCZ na melhora clínica dos pacientes. Além disso, não houve inclusão consecutiva dos pacientes no estudo.

CICLOSPORINA

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Os autores avaliaram nesta série de casos, o risco de infecção por COVID-19 e sua gravidade em 130 pacientes tratados com ciclosporina (CCP) para psoríase (*n* = 114) ou dermatite atópica (*n* = 16). Dentre os pacientes, 71 eram homens e 59 mulheres. A mediana de idade foi de 48 ± 14 anos. Duas pacientes psoriáticos, uma mulher de 48 anos sem outras comorbidades e uma mulher hipertensa de 56 anos, foram diagnosticadas com COVID-19. Ambos os pacientes relataram sintomas respiratórios leves, como tosse leve, sem febre no primeiro paciente e com febre baixa no segundo caso, com resolução em cerca de cinco dias. Nenhuma delas relatou sintomas graves que exigiram hospitalização. Após o início dos sintomas respiratórios, o tratamento com CCP foi interrompido provisoriamente até remissão completa dos sintomas. Este foi o primeiro estudo a avaliar a frequência e gravidade do COVID-19 em pacientes tratados com CCP.[9]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 8/10 critérios foram contemplados. Os dados demográficos dos pacientes foram fragilmente descritos e os pacientes não foram incluídos de forma consecutiva. Dentre 130 pacientes avaliados, apenas dois foram diagnosticados com uma forma branda da COVID-19. Deste modo, não é possível fazer inferências para este grupo de pacientes ou sobre a terapia com CCP.

DEXMEDETOMIDINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Relato de caso de paciente, 58 anos, sexo feminino com história médica de hipertensão, diagnosticada há uma semana com COVID-19 na admissão hospitalar,com saturação de oxigênio no sangue (SpO2) de 95% e com imagens radiográficas de infiltrados pulmonares compatíveis com a doença. A SpO2 da paciente caiu gradativamente e iniciou-se o uso da cânula nasal de alto fluxo (CNAF), com 40 L e 88% FiO2 de oxigênio no mesmo dia da admissão. No dia 2, a necessidade de suporte de O2 continuou aumentando (CNAF, 60L e 100%). No dia 8 da hospitalização (15° dia dos sintomas), a SpO2 de 92% caiu para 84%, embora ela já esteja em suporte máximo de O2. A paciente mostrou desconforto intenso ao respirar. Foi iniciada uma infusão de dexmedetomidina, após a piora da hipoxemia. Demonstrou mais conforto ao respirar e até o dia 12 a SpO2 permaneceu entre 86% a 100%. Assim,foi retirada da CNAF e iniciado suporte ventilatório com cânula nasal (6L). No momento da redação deste texto, ela permanece na cânula nasal e estável (deambulando, tolerando uma dieta regular, lúcida e orientada). Os autores descrevem que a evolução deste quadro sugere fortemente a intubação, mas em consenso médico eles realizaram a escolha de adiar a intubação e administrar dexmedetomidina. Este medicamento no momento da piora da hipoxemia pareceu desempenhar um papel significativo para a melhora subsequente da SpO2 e na mudança do estado mental, evitando a intubação e falência sistêmica de órgãos. A farmacocinética e o evento adverso de bradicardia bem tolerado tornam o uso da dexmedetomidina ideal em pacientes não intubados com COVID-19. Estudos recentes sugerem que a dexmedetomidemia melhora a vasoconstrição pulmonar por hipóxia, melhora a relação ventilação/perfusão e consequentemente melhora a oxigenação. Os autores concluem que a dexmedetomidina evitou o uso da ventilação mecânica invasiva, melhorando a adesão à ventilação não invasiva e promovendo uma melhor oxigenação e potencialmente reduzindo a mortalidade. Diante do benefício exposto, são necessárias mais investigações a fim de avaliar o efeito deste medicamento nos desfechos observados neste estudo.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. Os autores descrevem as variações na saturação de oxigênio após a intervenção farmacológica da dexmedetomidina, mas não descrevem claramente a evolução de outros parâmetros clínicos. Citam brevemente sobre outras intervenções administradas na paciente, como o tocilizumabe e plasma convalescente, mas não aprofundam sobre o estado clínico após essas intervenções, configurando um possível fator de confusão. Relatos de caso não fornecem evidências robustas para tomada de decisão.

RITUXIMABE

RELATO DE CASO \ ALEMANHA

Trata-se do relato de dados clínicos e achados laboratoriais de dois pacientes tratados com rituximabe infectados com SARS-CoV-2. Ambos os pacientes eram do sexo masculino, 65 e 66 anos e com peso normal. O paciente 1 sofreu recidiva cerebral de linfoma difuso de grandes células B e hipertensão arterial e foi tratado com R-DeVIC (Rituximabe, Dexametasona, Etoposídeo, Ifosfamida, Caroploplatina) por vários meses. O último ciclo terapêutico foi administrado duas semanas antes da infecção pelo SARS-CoV-2. O paciente 2 sofria de linfoma de células do manto e insuficiência renal crônica. Ele estava em remissão completa e recebeu terapia de manutenção com Rituximabe (último ciclo foi administrado duas semanas antes da infecção) e Ibrutinibe diariamente. Ambos tinham depleção completa de células B e redução significativa de IgG. A internação hospitalar foi um dia e quatro dias após o desenvolvimento da febre, respectivamente. Ambos os pacientes desenvolveram insuficiência respiratória grave. A viremia por SARS-CoV-2 persistiu em ambos os pacientes até a morte nos dias 22 e 26 após a internação. Os autores concluem que a terapia com rituximabe leva a imunodeficiência combinada grave e esses dois casos indicam um alto risco de resultado fatal após a infecção por SARS-CoV-2.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 5/8 critérios foram atendidos. Os autores não descreveram claramente qual o tratamento adotado após a internação hospitalar, as características demográficas dos pacientes ou os efeitos adversos, apesar do desfecho. Contudo, os autores destacam o papel importante dos linfócitos B na redução da viremia do SARS-CoV-2.

TOCILIZUMABE

SÉRIE DE CASOS \ TURQUIA

Trata-se de uma série de 12 casos de pacientes adultos com pneumonia por COVID-19 que foram acompanhados nas clínicas de internação do Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade de Biruni (Istambul, Turquia). Inicialmente todos os pacientes foram tratados com hidroxicloroquina (2x400mg seguido de 2x200 mg por 4 dias), oseltamivir (2x75 mg, 5 dias), azitomicina (1x500 mg, número de dias, dependendo da doença) ou moxifloxacina (1x 400 mg, dependendo da condição da doença). Foi aplicada uma dose de 400 mg tocilizumabe, repetida após 24h, caso necessário. Observou-se uma melhora laboratorial e clínica em 83% (10/12) dos pacientes após o tocilizumabe. Em 17% (2/12) dos pacientes, foi necessário suporte ventilatório a curto prazo na unidade de terapia intensiva. A internação mais longa foi de 18 dias. No entanto, todos os pacientes receberam alta com saúde. Enquanto as saturações arteriais de oxigênio (87,58 ± 3,12%) caíram no período pré-tocilizumabe, estas se normalizaram em todos os pacientes (94,42 ± 1%) pós-tocilizumabe. Nenhum deles teve febre após o tratamento com tocilizumabe e as concentrações de proteína C-reativa (13,08 ± 12,89) estavam quase dentro dos limites normais. Os valores de eosinófilos eram bastante baixos no momento do diagnóstico (10 ± 17,06), mas aumentaram significativamente após o tratamento (155,33 ± 192,69). Os autores concluem que o tocilizumabe é mais benéfico na prevenção dos danos causados pela resposta excessiva de citocinas no organismo, se administrado no momento certo, porém não mencionam a janela ideal.[12]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 10/10 critérios foram atendidos. Apesar de promissores, vale ressaltar que série/relato de casos não oferecem evidências robustas para a tomada de decisão.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO E MALÁSIA*

Foi realizada revisão narrativa para discutir a avaliação de risco-benefício do uso de corticosteroides em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com ou sem COVID-19. Essa discussão é necessária, pois corticosteroides inalados (CI) ou corticosteroides orais (CO) são comumente prescritos para esses pacientes. Embora ainda não se saiba se a COVID-19 pode desencadear uma exacerbação em pacientes asmáticos e com DPOC, a indução de citocinas pró-inflamatórias e inflamação pulmonar na COVID-19 sugere que uma exacerbação é provável. Portanto, o principal objetivo da terapia em pacientes com asma e DPOC com COVID-19 é diminuir o risco de exacerbação. Nos pacientes asmáticos com COVID-19, a dose de CI pode ser aumentada em até 4 vezes se a asma piorar. Uma opção alternativa para pacientes que usam uma combinação de inalador CI/LABA (?-agonistas de ação prolongada) como terapia única de manutenção é aumentar a dose quando os sintomas surgirem, o que reduz o risco de exacerbações graves, em comparação com aqueles que recebem apenas broncodilatador de ação curta inalado. Para pacientes com DPOC, o uso mais frequente de SABA (?-agonistas de ação curta) é garantido quando os sintomas se intensificam. Se ocorrer uma exacerbação aguda da asma e da DPOC no contexto da COVID-19, não há razão para acreditar que uma abordagem diferente da habitual deva ser adotada. O uso a curto prazo de CO nas exacerbações da asma e da DPOC acelera sua resolução, impede a progressão da doença, a recaída precoce após o tratamento de emergência e reduz a morbidade. A terapia com CO pode ser interrompida assim que os sintomas diminuírem. Em resposta ao surto de COVID-19, especialistas aconselharam considerar uma dose de estresse de corticosteroides sistêmicos em pacientes asmáticos e com DPOC (sem exacerbação) com uso crônico de CI/CO. Embora o uso de corticosteroides sistêmicos no tratamento da COVID-19 seja desencorajado pela OMS, os autores sugerem que seu uso possa ser considerado com base na gravidade da COVID-19, em pacientes com asma ou DPOC concomitante. Ademais, deve-se evitar a administração de medicamentos nebulizados devido a preocupações sobre a transmissão de COVID-19, a menos que a nebulização seja feita em uma sala isolada com precauções necessárias. No entanto, faltam estudos sobre a associação entre o uso do CI/CO e risco de infecção ou gravidade da COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. O estudo levantou um tema importante em uma população específica que pode ter exacerbação da doença em caso de infecção por SARS-CoV-2. No entanto, os autores não foram transparentes quanto a forma de busca das evidências incluídas, e se basearam principalmente em opinião de especialistas para emitir recomendações.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES)

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Sabe-se que a hiperatividade da resposta inflamatória, chamada ''tempestade de citocinas'', que ocorre em alguns casos de COVID-19, desempenha um papel importante na evolução clínica da doença, sendo geralmente associada a desfechos clínicos negativos. Nesta revisão narrativa, os autores abordam a polêmica acerca do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e o possível aumento da probabilidade de contrair COVID-19, ou da possibilidade de exacerbação dos sintomas da doença, em pacientes sob tratamento com essa classe de fármacos. Especula-se que o uso de AINEs possa causar super-expressão dos receptores da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE-2), aumentando, assim, a suscetibilidade de pacientes à infeção pelo SARS-CoV-2, ou o agravamento dos sintomas já existentes. Apoiados em referências científicas, os autores descrevem as indicações terapêuticas dos AINEs, seus mecanismos de ação, e discutem resultados de estudos em que o uso de AINEs foi utilizado no controle de sintomas ligados à inflamação causada por outros vírus, como influenza, SARS e MERS. Também foi abordada a relação entre o uso de AINEs durante infecções respiratórias agudas, e o aumento de infarto agudo do miocárdio. Os autores informam que, até o momento, não há fortes evidências a favor ou contra o uso de AINEs em uma pessoa diagnosticada com COVID-19. Defendem que uma distinção deve ser feita em relação ao uso de AINEs por via oral, com doses relativamente baixas e ocasionais, em comparação com AINEs administrados por via parenteral, em doses mais altas. Ademais, destacam que os AINEs orais usados brevemente durante um episódio leve de COVID-19 não são necessariamente comparáveis à administração parenteral de AINEs 24h por dia, em um paciente crítico. Informam que, mesmo que surjam evidências a favor ou contra os AINEs nesse cenário, não está claro se essa evidência se aplicaria a todos os AINEs, em todos os regimes posológicos. Alertam que o paracetamol (acetaminofeno) foi proposto como uma alternativa aos AINEs, mas destacam seu risco de toxicidade hepática em altas doses. Por fim, concluem que existem casos de COVID-19 em que os AINEs não devem ser usados, mas, atualmente, não há fortes evidências de que essa classe de fármacos deva ser evitada em todos os pacientes com COVID-19, e que caberá aos médicos avaliar essas opções individualmente.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que não há informação sobre a metodologia utilizada para selecionar os artigos incluídos nessa revisão (bases de dados, palavras-chave, critérios de inclusão, etc). As discussões apresentadas foram baseadas em poucas referências bibliográficas, e não houve uma avaliação da qualidade dos estudos citados. Dessa forma, as observações e recomendações feitas pelos autores devem ser interpretadas com cautela, até que mais evidências acerca do tema estejam disponíveis.

CORTICOSTEROIDE, HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA,TOCILIZUMABE,

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA*

A COVID-19 é uma infecção de curso heterogêneo e com evolução clínica grave caracterizada pela síndrome respiratória aguda (SRAA). Uma vez alcançado este estágio da doença, o tratamento antiviral não atua de modo suficiente, requerendo a associação de anti-inflamatórios apropriados. Desta forma, além dos agentes antivirais, é essencial o tratamento das complicações imunológicas com o uso de imunossupressores e imunomoduladores adequados. Há diversos medicamentos que estão sendo utilizados como reposicionamento terapêutico devido suas propriedades farmacológicas, tais como: a) corticosteroides (CS): ainda é controverso o seu uso na SRAA, embora muitos médicos prescrevam nesta fase da doença. Não é recomendado seu uso na COVID-19, baseado nos dados de pacientes que foram tratados para H1N1, SARS e MERS. Nos protocolos internacionais o seu uso é recomendado em doses moderadas, por curto período e somente quando parâmetros hemodinâmicos estão descompensados e sem melhora; b) cloroquina (CQ)/hidroxicloroquina (HCQ): recomendadas no passado para tratamento para dengue, Ebola, SARS e H5N1 como agente antiviral e recentemente usada na COVID-19. Muitos países as incluíram em seus protocolos, tais como a China e Itália. Embora alguns estudos reportem resultados de efeitos benéficos, há outros estudos com resultados opostos. Em pacientes que fazem uso desses medicamentos de forma crônica, ainda é controverso o efeito protetor desses medicamentos em relação à infecção por SARS-CoV-2. Não é recomendada a profilaxia com HCQ para essa doença; c) inibidores de IL – 06R: tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo bloqueador de receptores de IL – 06. São usados em paciente com SARS-CoV-2 em estágio grave com tempestade de citocinas e síndrome respiratória aguda grave. Os potenciais eventos adversos de TCZ são infecções gerais, hepatotoxicidade, hipertrigliceridemia e diverticulite; d) Imunoglobulina Intravenosa (IVIG): é um pool de imunoglobulina G (IgG) extraída do plasma de aproximadamente mil ou mais doadores de sangue que já se recuperaram da doença. IVIG é utilizado em pacientes com deficiências imunológicas no tratamento de doenças infecciosas, bem como em pacientes com doenças auto-imunes resistentes ao tratamento e agem como agente imunomodulador. Os autores concluem que o reconhecimento precoce do início da tempestade de citocinas diminui a morbimortalidade de pacientes com a COVID-19, pois essa percepção pode direcionar, de forma efetiva ao tratamento com antivirais, anti-inflamatórios e imunomoduladores.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. O estudo traz de forma contextual e uma descrição detalhada sobre a fisiopatologia da COVID-19 e os principais medicamentos utilizados globalmente, bem como os eventos adversos mais presentes. Além disso, os autores expõem sua opinião sobre alguns tratamentos a partir de prévia experiência clínica. Os autores descrevem sobre um possível viés de seleção, pois não foram incluídos estudos de língua chinesa. Alguns tratamentos com uso controverso foram apontados no estudo, embora os autores exponham que há na literatura diferentes abordagens terapêuticas para uma mesma doença

ESTUDOS SOBRE COVID-19

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA E REINO UNIDO*

O objetivo dos autores foi revisar as características de estudos registrados e fornecer orientações para futuros ensaios, evitando trabalhos duplicados. Os autores analisaram e extraíram os dados de estudo sobre COVID-19 registrados em oito plataformas antes de 3 de março de 2020. Quatrocentos e seis registros foram recuperados e, após a remoção de duplicatas, 393 estudos para prevenção, tratamento, diagnóstico e prognóstico da COVID-19 foram elegíveis e incluídos na análise. Trezentos e vinte e um estudos foram do ChiCTR, 69 do Clinicaltrials.gov e três do Japan Primary Registries Network. Foram identificados 380 estudos (97,7%) da China, três do Japão, três da França e dois dos EUA, três de colaboração internacional e dois não declararam a nacionalidade. Dos 393 estudos selecionados, 266 eram terapêuticos (67,7%). Destes, 184 foram ensaios clínicos randomizados (ECR), seguidos de 34 ensaios com braço único, 27 ensaios clínicos controlados e 21 estudos observacionais. Comparando a data de registro com data de início prevista ou tempo de execução dos ECRs, os autores observaram que 95 deles iniciaram antes de serem registrados, indicando registros retrospectivos. Entre aqueles que usaram a medicina ocidental, 47 estudos testaram antivirais, incluindo arbidol, lopinavir–ritonavir, darunavir, interferon, ribavirina e danoprevir. Além desses, na China, cinco ECRs foram registrados para uso de remdesivir. Outros antivirais, que ainda têm na China, foram testados e são eles o fapilavir, xofluza, azvudina, triazavirina e ASC09F. Quanto ao status mais recente, dois ECRs de remdesivir na China foram suspensos ou encerrados devido à falta de participantes. Outros tratamentos ocidentais também foram observados, sendo 27 estudos clínico com células-tronco e sangue do cordão umbilical; 22 com cloroquina e derivados; 15 com agentes imunológicos e anticorpos monoclonais; oito com terapia com plasma convalescente; seis com terapia de inalação de oxigênio, nitricoóxido e hidrogênio-oxigênio; seis com glicocorticoides; quatro com terapia psicológica; três com vitaminas e três com oxigenação extracorpórea por membrana. As limitações de metodologia, o atraso no recrutamento e o número insuficiente de novos casos na China dificultam a conclusão dos estudos. Por isso, as colaborações internacionais são importantes e necessárias, pois assim, os ensaios prioritários poderão ser definidos em menor tempo, evitando o desperdício de recursos e a duplicação de esforços.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de um levantamento de estudos registrados e conduzidos no mundo todo, cujos objetivos envolvem tratamento, diagnóstico e prevenção da COVID-19. Apesar da análise descritiva e ampla dos estudos, os autores não consideram possíveis riscos de viés nos estudos. No entanto, perante a quantidade de estudos que estão sendo desenvolvidos no momento, no mundo todo, o artigo pode otimizar e nortear o trabalho de pesquisadores que pretendem propor novos estudos.

REFERÊNCIAS

1. WANG Y, Liang S, Qiu T, HAN R, Dabbous M, Nowotarska A, *et al.* **Rapid systematic review on clinical evidence of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19: critical assessment and recommendation for future clinical trials**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.01.20118901. Available from: http: //medrxiv.org/content/early/2020/06/01/2020.06.01.20118901.abstract
2. Ngo BT, Rendell M. **A SYSTEMATIC ANALYSIS OF THE TIME COURSE TO DEVELOP TREATMENTS FOR COVID-19**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.27.20115238. Available from: http: //medrxiv.org/content/early/2020/06/02/2020.05.27.20115238.abstract
3. Zhong H, Wang Y, Zhang Z, Liu Y, Le K, Cui M. **Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 – lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis**. Pharmacological Research. 2020; 157. Disponível em: https: //doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104872.
4. Lukin DJ, Kumar A, Hajifathalian K, Sharaiha RZ, Scherl EJ. **Baseline Disease Activity and Steroid Therapy Stratify Risk of COVID-19 in Patients with Inflammatory Bowel Disease**. Gastroenterology (2020), doi: https: //doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.066.
5. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, *et al.* **Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study**. Eur J Intern Med [Internet]. 2020 Jun 1;76: 43–9. Available from: https: //doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.021
6. Maraj I, Hummel JP, Taoutel R, Chamoun R, Workman V, Li C, *et al.* **Incidence and Determinants of QT Interval Prolongation in COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and Azithromycin**. Journal of cardiovascular electrophysiology (2020). Doi: https: //doi.org/10.1111/jce.14594
7. Wang Q, Guo H, Li Y, Jian X, Hou X, Zhong N, *et al.* **Efficacy and Safety of Leflunomide for Refractory COVID-19: An Open-label Controlled Study**. medRxiv 2020.05.29.20114223. Disponível em: https: //doi.org/10.1101/2020.05.29.20114223
8. Issa N, Dumery M, Guisset O, Mourissoux G, Bonnet F, Camou F. **Feasibility of Tocilizumab in ICU patients with COVID-19**. Journal of medical virology (2020). Doi: https: //doi.org/10.1002/jmv.26110
9. Lernia VD, Goldust M, Feliciani C. **Covid-19 infection in psoriasis patients treated with cyclosporin**. Dermatologic therapy (2020). Doi: https: //doi.org/10.1111/dth.13739
10. Stockton J, Kyle-Sidell C. **Dexmedetomidine and worsening hypoxemia in the setting of COVID-19: A case report**. Am J Emerg Med [Internet]. 2020;1–2. Available from: https: //doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.06
11. Tepasse PR, Hafezi W, Lutz M, Kuhn W *et al.* **Persisting SARS-CoV-2 viremia after rituximab therapy: Two cases with fatal outcome and a review of literature**. B J Haem. First Published 01 Jun 2020. doi: https: //doi.org/10.1111/bjh.16896
12. Borku Uysal B, Ikitimur H, Yavuzer S, Ikitimur B, Uysal H, Islamoglu MS, Ozcan E, Aktepe E, Yavuzer H, Cengiz M. **Tociluzumab challenge: A series of cytokine storm therapy experience in hospitalized Covid-19 pneumonia patients**. J Med Virol. 2020 Jun 2. doi: 10.1002/jmv.26111. Online ahead of print.

13. Hasan SS, Capstick T, Zaidi STR, Kow CS, Merchant HA. **Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19**. Respir Med [Internet]. 2020 Aµg 1;170. Available from: https: //doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106045
14. Pergolizzi JV, Varrassi G, Magnusson P, *et al.* **COVID-19 and NSAIDS: A Narrative Review of Knowns and Unknowns**. Pain Ther. https: //doi.org/10.1007/s40122-020-00173-5
15. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. **Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment**. Clin Rheumatol [Internet]. 2020; Available from: http: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32474885
16. Yang M, Shang Y, Tian Z, Xiong M, Lu C, Jiang Y, *et al.* **Characteristics of registered studies for Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review**. Integrative Medicine Research. 2020; 9(3). Disponível em: https: //doi.org/10.1016/j.imr.2020.100426.
17. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (4 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro MgA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático. FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	Angitec Pesquisa, Servicos e Desenvolvimento LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
74	30/05/2020	Avaliação da função pulmonar, mecânica respiratória e trocas gasosas em pacientes anestesiados sob ventilação mecânica: validação do sistema de ventilação VF2020 para pacientes com COVID-19.	Universidade Federal de São Paulo
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	06/01/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	06/01/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	06/01/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	06/01/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/ Fundação Benjamin Guimarães

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972